UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS DES CALCIUMS AUF DIE KNORPELQUELLUNG

VON

HERBERT WOLFF

1912
VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER
IN BERLIN

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS DES CALCIUMS AUF DIE KNORPELQUELLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG i. BR.

VON

HERBERT WOLFF

AUS MANCHESTER (ENGLAND)

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

1912

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER
IN BERLIN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Freiburg in Baden

Dekan:
Geh. Hofrat Prof. Dr. Axenfeld

Referent:
Prof. Dr. Salge

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545322_0124

Über die histologischen Grundlagen der rachitischen Wachstumsstörung sind wir durch zahlreiche in dieser Richtung vorgenommene Untersuchungen gut unterrichtet. Die Arbeiten von Pommer und Schmorl haben in erster Linie unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete gefördert. Wir erblicken heutzutage in dem Ausbleiben der provisorischen Verkalkung, in dem Fehlen der Verkalkung des neugebildeten osteoiden Gewebes den Kern, von dem aus sich das so bunt und verwickelt erscheinende Bild an der Knochenknorpelgrenze des rachitischen Knochens zwanglos ableiten läßt.

Die provisorische Verkalkungszone ist normalerweise die Grundlinie, gewissermaßen das Fundament für den weiteren Ablauf der endochondralen Ossification. Mit dem Ausbleiben dieser Verkalkung geraten die Wachstumsvorgänge sozusagen in Unordnung. Der wuchernde Knorpel wird nicht in regelmäßiger Weise durch die einwachsenden Gefäßsprossen aufgelöst, die Anlagerung von osteoidem Gewebe auf den primären Markräumen geschieht infolgedessen auch unregelmäßig; es wird, wie Heubner[1]) den Vorgang ausdrückt, „die Regelmäßigkeit des Ineinandergreifens von Markraum und Knorpelzelle verwischt". Das Wachstum des Knorpels und des Knochens bleibt dabei ungestört; infolge der fehlenden Auflösung des Knorpels durch die Markgefäßsprossen entsteht eine Stauung der Knorpelzellsäulen: so erhalten wir das Bild der verbreiterten Knorpelzone, das früher im Sinne einer übermäßigen, primären Wucherung des Knorpels gedeutet wurde.

Nachdem die hohe Bedeutung der provisorischen Verkalkung für den Vorgang der normalen endochondralen Ossification erkannt worden war, nachdem das Ausbleiben der Verkalkung bei der Rachitis in den

[1]) Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde **1**. 1912.

Mittelpunkt des Interesses gerückt war, lag es nahe, auch für eine pathologisch-chemische Deutung der Rachitis vom Verhalten des Kalkes auszugehen. Vergleichende Analysen des normalen und rachitischen Knochens, von Schabad[1]) angestellt, ergaben eine Vergrößerung des Wassergehaltes und eine Verringerung des Gehaltes an Trockensubstanz im rachitischen Knochen und Knorpel; speziell der Kalkgehalt war deutlich verringert.

Zur Erklärung dieser zahlenmäßig festgestellten Kalkarmut des rachitischen Knorpels boten sich mehrere Möglichkeiten: erstens konnte es sich um ein zu geringes Kalkangebot in der Nahrung handeln, wobei in erster Linie die Frauenmilch beschuldigt wurde; die Erfahrung, daß natürlich genährte Kinder ein bedeutend geringeres Kontingent zur Rachitis stellen, widerspricht dieser Annahme. Auch durch ungenügende, gestörte Resorption der Kalksalze im Darm ließ sich die mangelnde Verkalkung bzw. die Kalkarmut des rachitischen Skelettes nicht erklären.

Die in manchen Fällen schwerer Rachitis nachgewiesene negative Kalkbilanz des Stoffwechsels gibt keinen Anhalt zur Klarlegung der Pathogenese der Erkrankung; ja, die übermäßige Kalkausscheidung läßt sich zwanglos aus der von vielen Autoren angenommenen Halisterese erklären.

Alle Versuche, auf dem Wege des Stoffwechselversuches die Störung im Verhalten des Kalkes zu ermitteln, scheitern grundsätzlich an der Tatsache, die durch mehrere Untersuchungen einwandfrei festgestellt wurde, daß die übrigen Organe des Rachitikers eine Kalkarmut nicht erkennen lassen. Mit anderen Worten, es kann sich nur um eine Störung im intermediären Stoffwechsel handeln, um eine Störung, die die Aufnahme des Kalkes durch den Knorpel und Knochen hindert. Hier liegen verschiedene Möglichkeiten vor. Erstens könnte der Kalk im Blute des Rachitikers in einer Form der Bindung vorhanden sein, die eine Abgabe an den Knochen erschwert oder unmöglich macht: es ist die Hypothese einer verminderten Alkalescenz des Blutes aufgestellt worden, wodurch eine Ausfällung der Kalksalze unmöglich gemacht wurde: sowohl die Annahme einer erhöhten Kohlensäurespannung im Blute, als auch die Zweifelsche Theorie von der Milchsäureanhäufung im Blute sind hinfällig geworden, seitdem von Stoeltzner[2]) nachgewiesen werden konnte, daß die Blutalkalescenz beim rachi-

[1]) Schabad, Archiv f. Kinderheilk. **52**, 47.

[2]) Stoeltzner, Jahrb. f. Kinderheilk. **45**, 29.

tischen Kinde keineswegs vermindert ist. Zweitens bleibt die Annahme bestehen, die am meisten Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß es sich um eine Störung im Knorpel und Knochen selbst handelt, um ein allerdings noch ganz unaufgeklärtes abnormes biochemisches Verhalten dieser Gewebe, die ihre Affinität zu dem ihnen in genügender Menge dargebotenen Kalk verringert oder aufhebt.

Hier liegt voraussichtlich der Kern des Problemes; die Fragestellung ist von Lehnerdt im 6. Bande der Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde aufs schärfste präzisiert worden. Bisher hat sich noch keine Lösung dieser klar formulierten Frage gefunden.

Anschließend an frühere, von verschiedenen Autoren angestellte Versuche über die spezifische Wirkung verschiedener Kationen auf den Wasserhaushalt und die Wasseradsorption verschiedener Gewebe, hat Krasnogorski[1]) eine Reihe von Versuchen veröffentlicht „über die Wirkung der Ca-Ionen auf das Wasseradsorptionsvermögen des Knorpelgewebes und ihre Bedeutung für die Pathogenese des rachitischen Prozesses". Da diese Arbeit die Veranlassung zu eigenen Versuchen gab, über die ich hier berichten möchte, gebe ich hier kurz den Inhalt der genannten Veröffentlichung wieder.

Die von Krasnogorski benutzte Technik wird von ihm selbst folgendermaßen beschrieben: „Die Rippenknorpel des Kalbes, welche kurz zuvor erst aus einem Schlachthause gebracht worden waren, wurden vom Perichondrium befreit und in ganz dünne, gleichgroße Scheiben geschnitten. Die Knorpelscheiben wurden gewogen, in Wasser, in Ca-Lösungen verschiedener Konzentration und zur Kontrolle in entsprechende Lösungen von NaCl gelegt. Nach 3—5 Stunden wurden die Scheiben mit breiten Spateln herausgenommen, sorgfältig und möglichst schnell mit dünnem Filtrierpapier ohne Druck abgetrocknet und sogleich in geschlossenem Wägegläschen gewogen. Der Unterschied im Gewicht zeigte die Quantität der absorbierten Lösung an." Die absolute Gewichtszunahme in Gramm wurde in Prozenten des Anfangsgewichtes des Knorpels umgerechnet.

Ich gebe hier in einer Tabelle die Resultate der 6 von Krasnogorski an frischem Gewebe angestellten Versuche wieder. Die Zahlen geben die Gewichtszunahme in Prozenten des ursprünglichen Knorpelgewichtes wieder.

---

[1]) Krasnogorski, Jahrb. f. Kinderheilk. **70**, 643.

Versuch Nr.	Wasser	NaCl		$CaCl_2$	
		0,5	1,0	0,5	1,0
I (3 Std.)	4,6		3,6	2,5	1,4
II (3 „)	8,2	7,4		5,8	3,4
III (5 „)	11,2	5,6		3,1	3,1
IV (5 „)	16,3	11,2	6,2	3,2	3,2
V (5 „)	13,5	10,7		6,8	
VI (5 „)	10,6	11,7	9,8	6,9	2,6

Die Resultate dieser 6 Versuche werden folgendermaßen zusammengefaßt:

„Aus den angeführten Versuchen geht deutlich hervor, daß der Knorpel in $CaCl_2$-Lösung während 3—5 Stunden an Gewicht unvergleichlich weniger zunimmt als in entsprechenden NaCl-Lösungen und in Wasser.“ Diese Differenz bezieht Krasnogorski ausdrücklich auf eine hemmende Wirkung der Ca-Ionen auf die Wasserabsorption. Aus den angegebenen Versuchen berechnete „Durchschnittszahlen“ ergeben folgendes:

„Wenn in einer 1 proz. NaCl-Lösung ein frischer Knorpel nach 5 Stunden 8% adsorbiert, so adsorbiert er in einer 1 proz. $CaCl_2$-Lösung nur 3%.“ Im weiteren Laufe der Darstellung schreibt Krasnogorski: „Der Konzentrationsgrad der Lösung wirkt auf die Größe der Adsorption: je konzentrierter die Lösung, desto weniger wird durch das Knorpelgewebe adsorbiert. Jedoch bei dem Vergleiche der Größe der Adsorption in $CaCl_2$-Lösungen mit derjenigen in entsprechenden (?) NaCl-Lösungen, war schon in einer 0,25 proz. $CaCl_2$-Lösung weniger Flüssigkeit durch den Knorpel adsorbiert (7,2) als in einer 1 proz. NaCl-Lösung (8,0).“ — „Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Ca-Ionen das Wasseradsorptionsvermögen des Knorpels zu hemmen und dadurch natürlich die Quellung derselben zu vermindern imstande sind.“

Aus dem zeitlichen Verlauf des Gewichtszuwachses, der in einem Versuche untersucht wurde, schließt Krasnogorski, „daß die Ca-Ionen besonders den endosmotischen Prozeß und die molekulare Quellung zu beeinflussen imstande sind, und indem sie diese hemmen, vermindern sie energisch den Quellungsprozeß“.

Zum Schlusse der Arbeit kommt der Autor zu dem Schlusse, daß die klinisch konstatierte Verdickung des rachitischen Knorpels auf die infolge der Kalkarmut des Gewebes übermäßige Quellung zurückzu-

führen sei". Auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Prof. Salge, habe ich in einer Reihe von Versuchen die gleiche Frage in Angriff genommen, inwieweit nämlich Kalksalze die Knorpelquellung bzw. die Adsorption von Lösungen durch Knorpel zu hemmen imstande sind. Meine ursprüngliche Absicht war, festzustellen, in welcher Minimalkonzentration sich ein Einfluß der Calciumsalze nach dieser quellungshemmenden Richtung hin noch feststellen ließ. Denn bei kritischer Durchsicht der oben referierten Arbeit von Krasnogorski mußte ein wichtiges Bedenken uns aufstoßen: unter der Voraussetzung, daß überhaupt die Kalkarmut des rachitischen Knorpels als Ursache einer stärkeren Quellung zu betrachten sei, konnte es sich unmöglich im Organismus um so starke Differenzen handeln, wie sie von Krasnogorski bei der Auswahl seiner Lösungen zugrunde gelegt wurden. So große Differenzen kommen für im lebenden Organismus sich abspielende Prozesse gar nicht in Betracht.

Auch noch andere Bedenken erwecken die von Krasnogorski gezogenen Schlüsse: Bei seinen Untersuchungen arbeitet er nicht etwa mit kalkarmem Knorpel, sondern mit kalkarmen Lösungen; bei der Rachitis, für deren Pathogenese dieselben Versuche zur Erklärung herangezogen werden, ist der Knorpel kalkarm, nicht das umgebende flüssige Medium, nicht das Blut oder die Gewebsflüssigkeit; wie ich schon oben erwähnte, haben die angestellten Calciumanalysen immer nur eine Kalkarmut des rachitischen Skelettes ergeben, niemals eine Kalkarmut der Weichteile oder des Blutes beim rachitischen Kinde, abgesehen davon, daß die bisher angewandten Methoden exakte quantitative Kalkbestimmungen im Blute gar nicht ermöglichen.

Auch noch andere Bedenken mußten sich uns aufdrängen: In erster Linie ist es sehr unwahrscheinlich, daß die Kalkarmut des rachitischen Knorpels eine Quellung so gewaltigen Umfanges bewirken könne, daß auf diesem Wege die klinisch zu konstatierende Auftreibung der Epiphysen erklärt würde. Pfaundler[1]) hat sich schon gegen diese Annahme ausgesprochen, die tatsächlich allem widerspricht, was wir aus dem histologischen Bilde des rachitischen Knorpels zu entnehmen berechtigt sind, daß nämlich eine gewaltige Stauung von Knorpelzellsäulen und osteoidem Gewebe das Substrat bildet für die makroskopisch sicht- und fühlbare Epiphysenauftreibung.

Noch ein fernerer Punkt schien uns der weiteren Untersuchung bedürftig, die Frage nämlich, ob die Gewichtszunahme des Knorpels

[1]) Pfaundler, Rachitis in Feers Lehrbuch der Kinderheilkunde 1911, S. 160.

auf einfache Imbibition mit der Lösung beruhe oder durch osmotische Quellung, d. h. durch Wasseraufnahme, aus der Lösung bedingt sei. Denn die Beobachtung des zeitlichen Verlaufes der Gewichtszunahme in einem einzigen Versuche scheint mir für die Annahme einer die endosmotische Quellung hemmende Wirkung der Kalksalze nicht zu genügen.

Auch die Frage nach dem Einflusse der Salzkonzentration scheint mir durch die Versuche von Krasnogorski nicht völlig geklärt zu sein. Meines Erachtens darf man nicht nur die Durchschnittswerte berücksichtigen, sondern muß die einzelnen Versuche — leider sind es nur 6 — in Betracht ziehen. In Versuch III und IV (siehe obige Tabelle) ist die Gewichtszunahme in 1 proz. $CaCl_2$-Lösung und in $^1/_2$proz. $CaCl_2$-Lösung gleich — also besteht hier keine Abhängigkeit von der Konzentration. In Versuch VI ist die Gewichtszunahme in 0,5 proz. NaCl-Lösung sogar größer als in reinem destilliertem Wasser, ein mit der Annahme einer osmotischen Quellung durchaus unvereinbares Ergebnis.

Soweit die Bedenken gegen die von Krasnogorski aus seinen 6 Versuchen an frischem Knorpel gezogenen Schlußfolgerungen. Dazu kamen bei uns Zweifel, ob die angewandte Methode geeignet wäre, die gestellten Fragen zu lösen. Die Technik der Quellungsversuche, wie sie von Krasnogorski benutzt wurde, ist von Hofmeister[1]) angegeben worden und diente ursprünglich der Untersuchung der Gesetzmäßigkeiten bei der Quellung von Gelatine- und Leimplatten in verschiedenen Salzlösungen; Hofmeister erwähnt in seiner ersten Mitteilung über den Gegenstand, daß er erst nach mehreren mißlungenen Versuchen mit anderen Methoden sich dieser Technik zugewandt habe, bemerkt aber dabei, daß ihr ein großer Fehler, ein bedeutender Mangel anhafte, die Schwierigkeit nämlich, das Trocknen mit Fließpapier in nur annähernd gleichmäßiger Weise vorzunehmen. Den einzelnen Versuchen ließ er daher eine Feststellung der Größe der durch diesen technischen Mangel bedingten Fehlerquellen vorausgehen: Für die Untersuchungen an Leim- und Gelatineplatten ermittelte er diese Fehlerquellen im Werte von 4 - 5% und betont ausdrücklich, daß nur weit außerhalb dieser Grenze fallende Differenzen auf eine spezifische Wirkung der verschiedenen Salzlösungen bezogen werden könnten. Krasnogorski gibt in seiner Arbeit nirgends an, daß er für die Knorpelquellung diese technische Fehlergrenze ermittelt habe, so daß wir bei

[1]) Hofmeister, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 395.

einigen Versuchsresultaten zu der Frage gedrängt werden, ob die Differenzen nicht innerhalb der Fehlergrenze fallen. So z. B. in Versuch II beträgt die Differenz zwischen Gewichtszunahme in 0,5 proz. NaCl-Lösung einerseits und 0,5 proz. $CaCl_2$-Lösung andererseits nur 1,6%, ob diese Differenz schon außerhalb der Fehlergrenze liegt, ist zum mindesten fraglich.

Ich wende mich nun der Beschreibung der von mir angestellten Versuche zu; ich verfuhr zunächst genau nach der von Krasnogorski beschriebenen Methode. Das Knorpelmaterial stammte von Tieren, die durchschnittlich 2 Stunden vor Beginn des Versuches geschlachtet waren, wovon ich mich jedesmal überzeugte, indem ich selbst das Material vom hiesigen Schlachthof holte; die Knorpel waren meist noch lebenswarm. In einigen Fällen, als ich durch äußere Umstände nicht gleich den Versuch in Gang setzen konnte, ließ ich das Material noch 1—2 Stunden im Eisschrank, um jeden Zersetzungsvorgang auszuschließen. Die Rippenknorpel wurden in dünne Scheiben zerschnitten; da durch das Abziehen des fest anhaftenden Perichondriums das Material leicht zerfetzt und geschädigt wird, zog ich es vor, den Rand der Knorpelscheibe scharf abzutragen, wodurch ich ohne Schädigung des Präparates das Perichondrium am schonendsten zu entfernen glaubte. Sämtliche Wägungen wurden auf 0,0001 g genau ausgeführt.

Die Fehlergrenze ermittelte ich, indem mehrere Knorpelstücke in die gleiche Lösung getaucht wurden, in möglichst gleicher Weise getrocknet wurden und der in Prozenten des Anfangsgewichtes ausgedrückte Gewichtszuwachs der verschiedenen Knorpelscheiben verglichen wurde: Hierbei kam ich zu dem Ergebnisse, daß nur Differenzen über 1,2% als außerhalb der durch die technische Unvollkommenheit des Trocknens bedingten Fehlergrenze liegend angesehen werden dürfen; geringere Differenzen dürfen zu keinerlei Schlüssen auf eine spezifische Wirkung verschiedener Salzlösungen verwertet werden.

Es folgen jetzt die Protokolle meiner Versuche:

	Wasser	NaCl 1%	$CaCl_2$ 0,5%	$CaCl_2$ 1%
Versuch I.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,3620	0,2599	0,2175	0,2300
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden .	0,5017	0,2835	0,2408	0,2569
Absoluter Gewichtszuwachs	0,1397	0,0236	0,0233	0,0269
Gewichtszuwachs in % des Anfangsgewichtes	38,6	8,5	10,7	11,5

	Wasser	NaCl 1%	$CaCl_2$ 0,5%	$CaCl_2$ 1%
Versuch II.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,3410	0,4327	0,4277	0,3576
Endgewicht des Knorpels nach 3 Stunden .	0,4017	0,4547	0,4473	0,3770
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0607	0,0220	0,0196	0,0194
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	20,5	4,4	4,6	5,4
Versuch III.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,5753	0,4216	0,3410	0,5322
Endgewicht des Knorpels nach 6 Stunden	0,6245	0,4385	0,3602	0,5433
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0492	0,0169	0,0192	0,0111
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	8,6	4,0	5,6	2,1
Versuch IV.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,4572	0,6234	0,4601	0,4771
Endgewicht des Knorpels nach $5^3/_4$ Stunden	0,4813	0,6457	0,4674	0,4906
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0241	0,0223	0,0073	0,0035
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	5,2	3,5	1,6	2,9
Versuch V.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,3644	0,3913	0,4093	0,4148
Endgewicht des Knorpels nach $4^1/_2$ Stunden	0,3849	0,4137	0,4207	0,4314
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0205	0,0224	0,0104	0,0166
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	5,0	5,9	2,5	4,1
Versuch VI.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,4715	0,5153	0,4431	0,5855
Endgewicht des Knorpels nach $4^1/_2$ Stunden	0,4879	0,5281	0,4500	0,6012
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0264	0,0123	0,0069	0,0157
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	4,1	2,3	1,6	2,7
Versuch VII.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,2874	0,3004	0,2705	0,2499
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden .	0,3010	0,3121	0,2795	0,2569
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0136	0,0117	0,0090	0,0070
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	5,0	4,0	3,3	2,8
Versuch VIII.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,2904	0,2147	0,2581	0,2164
Endgewicht des Knorpels nach $5^1/_2$ Stunden	0,3031	0,2209	0,2615	0,2234
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0127	0,0062	0,0034	0,0070
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	4,5	2,9	1,4	3,3
Versuch IX.				
Anfangsgewicht des Knorpels	0,2736	0,2458	0,2065	0,2294
Endgewicht des Knorpels nach 5 Stunden .	0,2958	0,2604	0,2172	0,2410
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0222	0,0146	0,0107	0,0116
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts	8,2	5,8	5,2	5,6

Diese 9 Versuche wurden genau nach der von Krasnogorski beschriebenen, von ihm angewandten Methode, mit Lösungen derselben Beschaffenheit, wie die von ihm benutzten, ausgeführt. Ich gebe zur Übersicht die Ergebnisse dieser Versuche (d. h. die in Prozenten des Anfangsgewichtes berechneten Gewichtszuwachszahlen) in folgender Tabelle wieder:

Versuchsnummer	Wasser	NaCl 1%	$CaCl_2$ 0,5%	$CaCl_2$ 1%
I	38,6	8,5	10,7	11,5
II	20,5	4,4	4,6	5,4
III	8,6	4,0	5,6	2,1
IV	5,2	3,5	1,6	2,9
V	5,0	5,9	2,5	4,1
VI	4,1	2,3	1,6	2,7
VII	5,0	4,0	3,3	2,8
VIII	4,5	2,9	1,4	3,3
IX	8,2	5,8	5,2	5,0

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, daß meine Versuche keineswegs die von Krasnogorski ermittelte Gesetzmäßigkeit erkennen lassen. Beim Vergleiche der Gewichtszuwachszahlen in 1 proz. $CaCl_2$- und 1 proz. NaCl-Lösung (also bei Lösungen gleicher Konzentration), zeigt sich folgendes: in 3 Versuchen (III, V, VII) ist die Gewichtszunahme in $CaCl_2$-Lösung geringer als in NaCl-Lösung gleicher Konzentration, und zwar fällt die Differenz außerhalb der von mir ermittelten Fehlergrenze; allerdings kommt sie sehr nahe an diese heran. In einem Versuche (I) war das umgekehrte Verhalten zu konstatieren — die in $CaCl_2$ gelegene Knorpelscheibe zeigte einen Gewichtszuwachs von 11,5%, die in NaCl gelegene von nur 8,5%. Alle übrigen 5 Versuche ergaben Werte, die in den Bereich der ermittelten Fehlergrenze fallen, sind also im Sinne einer Beeinflussung der Quellung durch Ca-Salze nicht zu verwerten. Kurz, in 9 Versuchen gelangte ich zu einem Ergebnis, das von dem von Krasnogorski gefundenen deutlich abweicht; als das Wesentliche hierbei betrachte ich die Tatsache, die mir aus diesen Versuchen hervorzugehen scheint, daß nämlich die angewandte Methode sich zur Lösung dieser Frage ungeeignet erweist; es ist mir durchaus nicht gelungen, auf diesem Wege eine quellungshemmende Wirkung der Calciumsalze festzustellen.

Noch ein anderer Punkt bedarf hier einer kurzen Besprechung: Schon bei der Durchsicht der Versuchsergebnisse von Krasnogorski

fiel mir auf, daß in seinen Versuchen III und IV die Gewichtszunahme in 0,5 proz. und 1 proz. $CaCl_2$-Lösung die gleiche war. Das mußte Zweifel an der quellungshemmenden Wirkung der CaIonen erwecken; denn, unter der Voraussetzung einer solchen Wirkung, wäre zu erwarten, daß stets eine konzentriertere $CaCl_2$-Lösung die Quellung stärker zu hemmen imstande sei, als eine Lösung von geringerer Konzentration an Calcium; in diesen beiden Versuchen wird diese Erwartung nicht erfüllt. Meine Versuche IV, VI, VIII ergeben gar eine stärkere Quellung in 1 proz. $CaCl_2$-Lösung als in 0,5 proz. $CaCl_2$-Lösung, ein mit der Annahme einer quellungshemmenden Funktion des Calciums sicherlich unvereinbares Ergebnis.

Auffallend war mir ferner, daß im Versuch V die Gewichtszunahme in reinem H_2O geringer war als in 1 proz. NaCl-Lösung. Allerdings darf diese Differenz als im Bereich der Fehlerquellen liegend zu keinen weiteren Schlüssen verwertet werden.

Die Annahme Krasnogorskis, daß es sich um eine die endosmotische Wasseraufnahme hemmende Calciumwirkung handle, ließ es mir wünschenswert erscheinen, ähnliche Versuche auch mit isotonischen Lösungen anzustellen; arbeitet man nämlich mit 1 proz. $CaCl_2$- und 1 proz. NaCl-Lösungen, so hat man es in beiden Fällen mit Lösungen von ganz verschiedener osmotischer Wertigkeit zu tun; will man die spezifische Wirkung verschiedener Salze auf einen osmotischen Vorgang untersuchen, so ist doch wohl die erste Bedingung, daß man nicht von vornherein mit osmotisch ganz differenten Lösungen arbeitet. Ein solches Vorgehen macht die Entscheidung über eine spezifische quellungshemmende Funktion eines Ions gänzlich unmöglich.

Im folgenden gebe ich die Protokolle meiner Versuche über die Quellung in isotonischen NaCl- und $CaCl_2$-Lösungen wieder. Es wurde die 0,9 proz. NaCl-Lösung zugrunde gelegt und vermittels des de Vriesschen isotonischen Koeffizienten die Konzentration einer isotonischen $CaCl_2$-Lösung berechnet — dieselbe beträgt 1,26%.

	Wasser	NaCl. 0,9 %	$CaCl_2$ 1,26 %
Versuch X.			
Anfangsgewicht des Knorpels	0,4090	0,3676	0,3715
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden . .	0,4209	0,3770	0,3810
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0119	0,0102	0,0095
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts .	2,9	2,7	2,6

	Wasser	NaCl 0,9 %	$CaCl_2$ 1,26 %
Versuch XI.			
Anfangsgewicht des Knorpels	0,2977	0,3144	0,3779
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden . .	0,3347	0,3443	0,3947
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0370	0,0299	0,0168
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts .	12,3	9,7	4,4
Versuch XII.			
Anfangsgewicht des Knorpels	0,3030	0,3766	0,3180
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden . .	0,3133	0,3876	0,3290
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0103	0,0111	0,0110
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts .	3,4	2,7	3,4
Versuch XIII.			
Anfangsgewicht des Knorpels	0,4403	0,3649	0,3451
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden . .	0,4563	0,3771	0,3520
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0160	0,0122	0,0069
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts .	3,6	3,3	2,0
Versuch XIV.			
Anfangsgewicht des Knorpels	0,3412	0,2836	0,3006
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden . .	0,3565	0,2948	0,3158
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0153	0,0112	0,0152
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts .	4,5	4,0	4,9
Versuch XV.			
Anfangsgewicht des Knorpels	0,2845	0,2545	0,3063
Endgewicht des Knorpels nach 4 Stunden . .	0,2968	0,2648	0,3167
Absoluter Gewichtszuwachs	0,0123	0,0103	0,0104
Gewichtszunahme in % des Anfangsgewichts .	4,4	4,1	3,3

Von diesen 6 mit isotonischen $CaCl_2$- und NaCl-Lösungen angestellten Versuchen liefern 4, nämlich Versuch X, XII, XIV, XV, Ergebnisse, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen, 2 andere Versuche zeigen eine geringere Gewichtszunahme in Ca-Lösungen als in NaCl-Lösungen (Versuch XI und Versuch XIII). Daraus den Schluß einer hemmenden Wirkung der Calciumionen auf die Quellung des Knorpels zu ziehen, erscheint mir nicht gestattet. Eine regelmäßige Gesetzmäßigkeit würde sich, meines Erachtens, in mehr als 2 von 6 Versuchen kundgeben; daß diese Art der Untersuchung ungeeignet ist, Gesetzmäßigkeiten zu eruieren, ging wohl schon aus den ersten 9 von mir beschriebenen Versuchen hervor. Merkwürdig bleibt ja die Tatsache, daß Krasnogorski bei seinen 6 Versuchen so eindeutige Resultate erhielt. Es ist bedauerlich, daß er sich auf 6 Versuche an lebensfrischem Knorpel beschränkt hat, besonders aber, daß wir nicht erfahren, wie groß die seiner

Arbeitstechnik anhaftende methodische Fehlergröße ist. So bleibt einstweilen der Widerspruch zwischen den Ergebnissen der von Krasnogorski und von mir aufgestellten Versuche bestehen. Mir scheint der Schluß berechtigt, daß so feine biologische Vorgänge wie die Kalkaufnahme durch den lebenden Knorpel sich kaum mit einer so unvollkommenen Technik, mit relativ so grober Versuchsanordnung experimentell studieren lassen.

Die Frage, ob die Gewichtszunahme auf endosmotische Wasseraufnahme aus der Lösung oder auf einfache Imbibition mit der Salzlösung zurückzuführen sei, schien mir der weiteren Untersuchung zu bedürfen, da, wie gesagt, die Beobachtung des zeitlichen Verlaufes der Quellung in einem einzigen Falle zur Entscheidung dieser Frage durchaus unzulänglich ist. Hier schien die Untersuchung der Lösung vor und nach der Quellung des Knorpels das aussichtsreichste Verfahren zu sein. Mehr als von einer chemischen Untersuchung, die nur an relativ großen Lösungsmengen mit genügender Exaktheit angestellt werden kann, war von einer anderen Methode zu erwarten, welcher folgende Erwägung zugrunde liegt: Geht tatsächlich bei der Quellung des Knorpels Wasser aus der Lösung heraus (das ist ja der Vorgang der osmotischen Quellung), so muß die stärkere Konzentration der Lösung an der höheren elektrischen Leitfähigkeit derselben ihren Ausdruck finden. Wird tatsächlich durch einen in $CaCl_2$-Lösung liegenden Knorpel weniger Wasser adsorbiert als durch einen einer isotonischen NaCl-Lösung ausgesetzten Knorpel, müßte in beiden Fällen der Zuwachs an Leitfähigkeit verschieden sein. Handelt es sich dagegen um eine einfache Imbibition des Knorpels mit der Lösung, so muß die Leitfähigkeit unverändert bleiben.

Zur Entscheidung dieser Frage gingen wir folgendermaßen vor: wir ließen jedesmal 5 g fein zerteilten Knorpels in verschließbaren Gläschen bei Zimmertemperatur während 5 Stunden in ca. 2 ccm der betreffenden Lösung unter mehrmaligem Umschütteln liegen und bestimmten die Leitfähigkeit der Lösung vor und nach dem Quellungsversuche. Die Untersuchung der elektrischen Leitfähigkeit geschah in der gewohnten Weise vermittels einer Wheatstoneschen Brücke, deren Meßdraht mit einem Telephon verbunden ist. Die Messungen können mit einem sehr hohen Grade von Genauigkeit angestellt werden: Ist es doch in unserer Klinik[1]) gelungen, bei schweren Mehlnährschäden den Salzverlust des Blutes einwandfrei am Sinken der Leitfähigkeit des Serums nachzu-

[1]) Salge, Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig. 2, 347ff.

weisen. Die von mir benutzte Elektrode gestattete die Untersuchung mit nur wenigen Tropfen der betreffenden Salzlösung; dieser Umstand erschien uns deshalb von Wichtigkeit, weil er uns in die Lage versetzte, ganz geringe Lösungsmengen mit relativ sehr großen Knorpelmengen in Kontakt zu setzen, so daß die Bedingungen für eine etwaige Wasserentziehung aus der Lösung möglichst günstige waren. Die Messungen wurden bei einer Temperatur von 180° C ausgeführt. Ich gebe hier die gefundenen Werte wieder. Die benutzte, mit allen Kautelen hergestellte 0,9proz. NaCl-Lösung ergab einen Leitfähigkeitswert von $129{,}6 \times 10^{-4}$, die isotonische $CaCl_2$-Lösung (1,26%) ergab den Wert $138{,}7 \times 10^{-4}$. Nachdem der Knorpel 5 Stunden in der Kochsalzlösung gelegen hatte, zeigte letztere unverändert den Wert $129{,}6 \times 10^{-4}$; die Chlorcalciumlösung zeigte nach der Knorpelquellung eine Leitfähigkeit von $139{,}1 \times 10^{-4}$. Dieser Ausschlag fällt noch in den Bereich der Fehlerquellen. Mit anderen Worten, wir vermochten, auch mit den feinsten Methoden, eine Wasserentziehung aus der Lösung, eine endosmotische Wasseraufnahme durch den quellenden Knorpel nicht festzustellen; die Resultate unserer Versuche scheinen für eine einfache Imbibition des Knorpels mit der Salzlösung zu sprechen. Auf den Versuch, auf diesem Wege einen quellungshemmenden Einfluß des Calciums zu prüfen, mußte ich leider verzichten, nachdem ich festgestellt hatte, daß die Leitfähigkeit der Salzlösungen durch den quellenden Knorpel überhaupt keine meßbare Veränderung erfährt.

Zusammenfassung:

In einer Reihe von 15 Versuchen über die Knorpelquellung in verschiedenen Salzlösungen konnte ich nach der von Krasnogorski beschriebenen Methode keinen die Quellung hemmenden spezifischen Einfluß des Calciums erkennen.

Die Untersuchung der elektrischen Leitfähigkeit von NaCl- und $CaCl_2$-Lösungen, in denen fein zerteilter Knorpel gelegen hatte, vor und nach der Knorpelquellung, läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß die Knorpelquellung auf einfacher Imbibition mit den Salzlösungen beruht.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Professor Salge meinen verbindlichen Dank aus für die Überlassung dieser Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung der Versuche.

Lebenslauf.

Ich bin als Sohn des Kaufmanns Otto Wolff am 13. Juni 1887 in Manchester (England) geboren. Am 1. Februar 1907 bestand ich die Reifeprüfung am Wilhelm-Gymnasium in Hamburg und bezog die Universität Freiburg i. B.; im Juli 1909 bestand ich daselbst die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester verbrachte ich in München, Straßburg i. E. und Freiburg i. B. Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Wiedersheim, von Kries, Kiliani, Himstedt, Weismann, Oltmanns, Knoop, Keibel, Gaupp, von Müller, Döderlein, Pfaundler, von Angerer, Moritz, Meyer, Wollenberg, Czerny, de la Camp, Hoche, Aschoff, Kraske, Salge, Oberst, Krönig, Bloch. Im Frühjahr 1912 legte ich die ärztliche Prüfung ab und trat im Mai 1912 das praktische Jahr an der Universitäts-Kinderklinik in Freiburg an.